

審査の結果の要旨

小林 弘幸

膀胱は大部分が平滑筋から構成された袋状の組織で、腎臓より排泄された尿を体内に蓄えるとともに、蓄積された尿に圧力を加え、体外に排出する働きをも担っている。円滑な排尿の維持のためには、膀胱排尿筋、尿道平滑筋の協調した張力の変化が必要であり、いずれか一方の障害もただちに蓄尿・排尿機能の低下を惹起する。この膀胱平滑筋の緊張度は自律神経系によって制御されており、交感神経系が組織の伸展を、副交感神経系が組織の収縮を伝達する。交感神経系の活性化は膀胱平滑筋上の アドレナリン受容体を介して、細胞内カルシウム濃度変化や収縮蛋白のカルシウム感受性を調節するさまざまな機構を修飾することが報告・示唆されている。しかしながら、膀胱平滑筋においてアドレナリン受容体から膀胱の弛緩に至る情報伝達メカニズムに関しては検討が進んでおらず、生理学的見地からの機序解明の意義は深い。また、膀胱平滑筋弛緩に関与しているメカニズムは、現在治療の選択肢の極めて乏しい蓄尿障害に対する創薬ターゲットとなり得ることから、新たな治療法の開発へと結びつく可能性がある。

小林弘幸氏は、細胞膜上のイオンチャンネルに着目し、電気生理学的な手法を用いて膀胱の アドレナリン受容体刺激がカルシウム流入に関与するチャンネル機能をどのように修飾するかを解析することで、生理的な交感神経系の興奮による膀胱平滑筋弛緩の機序の解明を試みた。小林氏は、膀胱平滑筋においては、

アドレナリン受容体刺激によって活性化される PKA によって下記の 2 つのイオンチャンネルの機能が修飾されることにより弛緩反応に至るメカニズムを初めて明らかにした。第一にカルシウム依存性カリウムチャンネル (BK チャンネル) が cAMP/プロテインキナーゼ A 系を介して活性化されることを見出した。BK チャンネルの活性化は、膀胱平滑筋細胞の静止膜電位を過分極させることにより細胞の興奮性を抑制してカルシウム流入を抑制すると考えられる。第二に cAMP/プロテインキナーゼ A 系を介して電位依存性カルシウムチャンネルの不活性化が促進され、脱分極刺激に応答できるカルシウムチャンネル数を減少させることにより電位依存性カルシウムチャンネルからのカルシウム流入を抑制することを見出した。これは心筋細胞では cAMP/プロテインキナーゼ A 系を介して L 型カルシウムチャンネルの活性が促進されるのとは対照的であり、膀胱平滑筋の アドレナリン受容体による L 型カルシウムチャンネルの制御のメカニズムは心筋と異なる

ることを示した。

以上のとおり、小林氏は本研究において膀胱平滑筋細胞の アドレナリン受容体が cAMP/プロテインキナーゼA系を介して BK チャネルを活性化しL型カルシウムチャネルを抑制することにより弛緩反応を引き起こすというメカニズムを初めて明らかにした。小林氏の研究は、将来の下部尿路障害治療薬の創薬ターゲットとして重要なL型カルシウムチャネルおよび BK チャネルの制御機構に関する重要な知見である。

よって、今後の創薬基盤研究の進展に寄与すると考えられ、博士（薬学）の学位を受けるに値するものと判断した。